

# Efeitos Combinados de Estrógeno e Glicocorticóide Sobre os Órgãos-Alvo de Ratas Jovens<sup>1</sup>

Viktor Ivanovitch Goudochnikov e Raquel Pettenon<sup>2</sup>

## Resumo

---

A influência imunossupressora de glicocorticóides é bem conhecida. Porém, os efeitos de esteróides sexuais sobre os órgãos do sistema imune não foram estudados ainda suficientemente. Usou-se ratas Wistar jovens, com o peso corporal na faixa de 50-80 g. Nos experimentos A e B as ratas foram tratadas com duas injeções de estrógeno, com intervalo de um dia entre as datas de injeções. No experimento A foi usado também o tratamento combinado de estrógeno com acetato de dexametasona (DMA) nos mesmos dias. No experimento B o tratamento com DMA foi realizado 3 e 5 dias após segunda injeção de estrógeno. Em ambos os experimentos, aproximadamente 24 horas após a última injeção foram isolados vários órgãos-alvo, para pesagem imediata e após secagem durante 2 dias. No experimento A o estrógeno não causou as mudanças significativas dos pesos absoluto, relativo (mg/g do peso corporal) e seco de timo e baço, mas aumentou os respectivos pesos de útero e glândulas supra-renais. Na presença de estrógeno, o DMA diminuiu drasticamente os pesos de timo e baço, mas causou poucas alterações nos pesos de útero e glândulas supra-renais. No experimento B foi registrada a diminuição por estrógeno dos pesos de timo e baço e aumento dos

---

<sup>1</sup> Trabalho apresentado na Semana Acadêmica da Saúde da Unijuí (16 a 18 de maio de 2001).

<sup>2</sup> Departamento de Ciências da Saúde, UNIJUÍ, Ijuí – RS.

pesos do útero, mas não de glândulas supra-renais. DMA causou a diminuição dos pesos de timo e baço e parcialmente, de glândulas supra-renais, mas não alterou os pesos do útero. Concluindo, para revelar o efeito inibitório de estrógeno sobre o timo e baço é preciso fazer avaliação aproximadamente 6 dias depois da última injeção de estrógeno. Mesmo assim, em combinação com estrógeno, o glicocorticóide continua exercer sua potente ação imunossupressora, não modificando, porém, a ação estimuladora de estrógeno sobre o útero.

**Palavras-chave:** estrógeno; glicocorticóide; órgãos alvo.

### **Combined Effects of Estrogen and Glucocorticoid on Target Organs in Young Female Rats**

---

**Abstract:** Immunosuppressive action of glucocorticoids is well known. However, the effects of sex steroid hormones on the organs of immune system were not studied yet in sufficient detail. In our study we used young Wistar female rats with body weight between 50-80 g. In the experiments A and B the rats were treated with two s.c. injections of estrogen, giving an interval of one day between injection dates. In the experiment A, combined treatment was employed also, applying estrogen and dexamethasone acetate (DMA) on the same days. In the experiment B, the treatment with DMA was performed 3 and 5 days after the 2<sup>nd</sup> estrogen injection. In both experiments A and B, approximately 24 h after the last injection, various target organs were isolated, for weighing two times, immediately and after drying for 2 days. In the experiment A the estrogen did not cause any significant changes of absolute, relative (mg/g BW) and dry weights of thymus and spleen, but it augmented the respective weights of uterus and adrenals. In the presence of estrogen, DMA diminished drastically the weights of thymus and spleen, but caused only few changes in the weights of uterus and adrenals. In experiment B the decrease in the weights of thymus and spleen, together with enhancement of uterine weights was observed, without significant changes in adrenal weights. DMA caused the diminution of the weights of thymus and spleen and in part, of adrenal weights, but it did not alter uterine weights. In conclusion, in order to reveal inhibitory effect of estrogen on thymus and spleen, it is necessary to perform the evaluation of these organs approx. 6 days after the last estrogen injection. Meanwhile, even in combination with estrogen the glucocorticoid continues to exert its potent immunosuppressive action, not modifying, albeit, the stimulatory action of estrogen on the uterus.

**Keywords:** estrogen; glucocorticoid; target organs.

## Introdução

Em nossos trabalhos anteriores estudou-se a influência de glicocorticóides sobre os órgãos alvo dos sistemas imune e endócrino nos ratos de ambos os sexos e nas diferentes idades (Pettenon e Goudochnikov, 2000; Goudochnikov, Pettenon e Cassol, 2000; Pettenon, Cassol e Goudochnikov, 2000). Além disso, avaliou-se ação combinada de glicocorticóides e hormônios esteróides sexuais sobre os órgãos alvo do sistema reprodutor nos ratos de ambos os sexos (Goudochnikov, Dalmora e Rocha, 1995; Dalmora et al, 1995.).

No estudo recente observamos a ausência da interação entre andrôgeno e glicocorticóide na regulação dos órgãos alvo do sistema imune de ratos pré-púberes (Pettenon, Cassol e Goudochnikov, 2001). Porém, nossas últimas investigações mostraram o aumento dos pesos do timo, mas não do baço após a castração tanto nos ratos, como nos camundongos adultos, o que possibilitou sugerir a influência inibidora de andrôgenos sobre o timo (Carini, Pettenon e Goudochnikov, 2001; Carini e Goudochnikov, 2001).

Todo isso indicou para nós a necessidade da continuação de experimentos na mesma direção. No trabalho atual avaliou-se a influência combinada de estrógeno e glicocorticóide sobre os órgãos alvo do sistema imune nas ratas pré-púberes.

## Material e Métodos

Foram realizados dois experimentos, usando ratas Wistar pré-púberes com o peso corporal inicial na faixa de 50-80 g.

As injeções de estrógeno (hexahidrobenzoato de estradiol, diluído em óleo de amêndoas) nos experimentos A e B foram feitas duas vezes com intervalo de um dia entre as datas de injeções, na dose de

50 mg por rata, via subcutânea. As injeções de glicocorticóide (acetato de dexametasona – DMA, diluído em solução fisiológica) foram realizadas no experimento A na dose de 2,0 mg/kg do peso corporal e nos dias (e aos animais) coincidentes com injeções de estrógeno, mas em sítio subcutâneo diferente. No experimento B as duas injeções do DMA na mesma dose foram feitas também via subcutânea 3 e 5 dias após a última injeção de estrógeno. Os animais do grupo controle receberam as injeções de veículos (óleo ou solução fisiológica) nos respectivos dias e sítios subcutâneos.

Aproximadamente 24 horas após a última injeção os animais foram anestesiados e sacrificados com vapor de éter, e os órgãos alvo (timo, baço, útero e glândulas supra-renais) foram isolados e pesados duas vezes, antes e depois da secagem durante 48 horas. O tratamento estatístico dos dados obtidos foi feito pelo teste “t” de Student.

## Resultados

Como pode ser observado na tabela 1, no experimento A o estrógeno em separado não afetou os pesos absoluto, relativo (mg/g de peso corporal) e seco de timo e baço, mas aumentou todos os pesos do útero e de glândulas supra-renais. Na presença de estrógeno, o DMA diminuiu os pesos de timo e baço, mas causou poucas alterações dos pesos de útero e glândulas supra-renais.

De acordo com tabela 2, no experimento B o estrógeno em separado resultou em diminuição dos pesos absoluto, relativo e seco do timo e dos pesos absoluto e seco do baço, com a tendência ( $0,1 > P > 0,05$ ) da diminuição do peso relativo do baço. Além disso, o estrógeno aumentou os pesos absoluto, relativo e seco do útero, mas não de glândulas supra-renais. Na presença do estrógeno, o DMA diminuiu ainda mais todos os pesos de timo e baço e causou a queda do peso absoluto,

mas não relativo de glândulas supra-renais, com a tendência da diminuição do peso seco dessas glândulas, sem alterações significativas de todos os pesos do útero.

Como previsto, o DMA, mas não o estrógeno diminuiu o crescimento ponderal e linear de ratas pré-púberes (veja tabela 3).

## Discussão

Os resultados de nosso trabalho atual deixam claro que estrógeno pode inibir o timo e baço nas ratas pré-púberes, mas para revelação deste efeito é preciso fazer avaliação aproximadamente 6 dias depois da última injeção de estrógeno. Estes dados estão de acordo com as da literatura que mostram a influência inibidora de estrógenos sobre o sistema imune (Kincade, Medina e Smithson, 1994; Wilder, 1996). Além disso, a involução do timo em ambos os sexos no período peripuberal pode ser relacionada com a influência de hormônios esteróides sexuais (Bellamy, Hinsull e Phillips, 1976; Sarma e Sirsi, 1961).

Por outro lado, de acordo com resultados de nosso trabalho atual, em combinação com estrógeno o glicocorticóide continua exercer sua potente ação imunossupressora, não modificando, porém, a ação estimuladora de estrógeno sobre o útero. É importante que os últimos dados confirmam resultados de nossos trabalhos anteriores (Goudochnikov, Dalmora e Rocha, 1995; Dalmora).

**Tabela 1**

Os efeitos combinados de estrógeno e DMA sobre os pesos absoluto, relativo e seco de órgãos alvo nas ratas pré-púberes no experimento A.

Órgão alvo	Peso	Controle	Estrógeno	Estrógeno + DMA
Timo	Abs.	240,7 ± 13,7	209,7 ± 22,8 NS	32,8 ± 4,17 P' < 0,001
	Relat.	3,2 ± 0,134	2,69 ± 0,279 NS	0,567 ± 0,0656 P' < 0,001
	Seco	55,6 ± 3,1	49,2 ± 5,67 NS	10,1 ± 1,78 P' < 0,001
Baço	Abs.	226,8 ± 14,0	255,9 ± 20,1 NS	114,2 ± 6,33 P' < 0,001
	Relat.	3,03 ± 0,218	3,30 ± 0,307 NS	1,98 ± 0,104 P' < 0,005
	Seco	56,9 ± 2,34	65,1 ± 4,56 NS	28,4 ± 1,4 P' < 0,001
Útero	Abs.	50,3 ± 6,99	154,3 ± 8,47 P < 0,001	180,8 ± 12,8 NS'
	Relat.	0,697 ± 0,0912	1,99 ± 0,127 P < 0,001	3,14 ± 0,217 P' < 0,005
	Seco	20,3 ± 3,88	34,8 ± 2,58 P < 0,025	34,4 ± 5,12 NS'
Glândulas supra-renais	Abs.	15,8 ± 1,56	25,4 ± 1,63 P < 0,005	20,8 ± 1,63 0,1 > P' > 0,05
	Relat.	0,212 ± 0,0201	0,328 ± 0,0258 P < 0,01	0,361 ± 0,0264 NS'
	Seco	6,15 ± 0,676	9,92 ± 0,542 P < 0,005	7,25 ± 0,661 P' < 0,025

Obs: 1) Número de animais por grupo N = 4-5;

2) NS – não significativo;

3) P – em relação ao controle, P' – em relação ao estrógeno.

**Tabela 2**

Os efeitos combinados de estrógeno (Es) e DMA sobre os pesos absoluto, relativo e seco de órgãos alvo nas ratas pré-puberes no experimento B.

Órgão alvo	Peso	Controle	Estrógeno	Es + DMA 2,0 mg/kg
Timo	Abs.	273,7 ± 18,3	144,9 ± 21,3 P < 0,005	26,2 ± 5,52 P' < 0,005
	Relat.	3,04 ± 0,14	1,75 ± 0,267 P < 0,001	0,339 ± 0,0682 P' < 0,005
	Seco	63,3 ± 3,13	34,6 ± 5,68 P < 0,005	9,8 ± 2,71 P' < 0,01
Baço	Abs.	332,2 ± 23,6	261,3 ± 14,6 P < 0,05	117,6 ± 12,7 P' < 0,001
	Relat.	3,69 ± 0,219	3,13 ± 0,12 0,1 > P > 0,05	1,53 ± 0,121 P' < 0,001
	Seco	81,2 ± 5,67	64,6 ± 3,3 P < 0,05	33,3 ± 2,74 P' < 0,001
Útero	Abs.	70,4 ± 12,1	170,0 ± 5,17 P < 0,001	154,1 ± 19,3 NS'
	Relat.	0,772 ± 0,112	2,05 ± 0,0996 P < 0,001	2,03 ± 0,285 NS'
	Seco	20,5 ± 3,23	35,1 ± 1,48 P < 0,005	32,5 ± 3,14 NS'
Glândulas supra-renais	Abs.	22,9 ± 2,47	22,4 ± 0,756 NS	17,4 ± 1,42 P' < 0,025
	Relat.	0,253 ± 0,0207	0,268 ± 0,0047 NS	0,230 ± 0,0231 NS'
	Seco	8,76 ± 0,683	8,1 ± 0,532 NS	6,33 ± 0,63 0,1 > P' > 0,05

Obs.: 1) Número de animais por grupo N = 4-5;

2) NS – não significativo;

3) P – em relação ao controle, P' – em relação ao estrógeno.

**Tabela 3**

Os parâmetros do crescimento ponderal (g) e linear (mm) de ratas pré-púberes antes e depois do tratamento combinado com estrógeno e DMA nos experimentos A e B.

Expto.	Parâmetro	Controle	Estrógeno	Estrógeno + DMA
A – antes do tratamento	Peso corporal	63,9 ± 2,49	67,1 ± 1,32 NS	64,2 ± 2,14 NS'
	Cauda	91,2 ± 1,8	88,0 ± 1,05 NS	86,3 ± 1,7 NS'
A – depois do tratamento	Peso corporal	75,2 ± 3,26	77,9 ± 1,33 NS	57,7 ± 1,86 P' < 0,001
	Cauda	105,6 ± 2,29	102,4 ± 0,927 NS	92,3 ± 1,11 P' < 0,001
B – antes do tratamento	Peso corporal	51,3 ± 3,92	53,4 ± 1,73 NS	58,4 ± 1,33 0,1 > P' > 0,05
	Cauda	78,0 ± 4,39	80,0 ± 1,38 NS	78,3 ± 1,03 NS
B – depois do tratamento	Peso corporal	89,9 ± 2,67	83,5 ± 2,32 NS	76,4 ± 2,53 0,1 > P > 0,05
	Cauda	112,4 ± 3,78	108,8 ± 1,07 NS	103,3 ± 1,38 P' < 0,025

Obs.: 1) Número de animais por grupo N = 4-5;

2) NS – não significativo;

3) P – em relação ao controle, P' - em relação ao estrógeno.



## Bibliografia

BELLAMY, D.; HINSULL, S. M.; PHILLIPPS, J. G. Factors controlling growth and age involution of the rat thymus. *Age & Ageing*, v.5, p.12-19, 1976.

CARINI, J. P.; GOUDOCHNIKOV, V. I. Efeitos de castração e glicocorticóide sobre os parâmetros gravimétricos de órgãos alvo nos ratos. Apresentado na Semana Acadêmica da Saúde da Unijuí, 2001, Ijuí – RS.

CARINI, J. P.; PETTENON, R.; GOUDOCHNIKOV, V. I. *Efeitos de castração e glicocorticóide sobre os parâmetros gravimétricos de órgãos alvo nos camundongos*. Apresentado na Semana Acadêmica da Saúde da Unijuí, 2001, Ijuí – RS.

DALMORA, S. L. et al. Effects of dexamethasone on gonadotropin- and sex steroid hormone-induced growth of target organs in reproductive system of rats. *Revista Cubana de Farmacia*, v.30, Supl. Especial, p.140-141, Abstr.H-9, 1995.

GOUDOCHNIKOV, V. I.; PETTENON, R.; CASSOL, V. Comparação dos efeitos de glicocorticóide sobre alguns órgãos alvo dos sistemas imune e endócrino nas ratas jovens. In: FARMAPOLIS 2000, Florianópolis – SC. *Caderno de resumos...* Florianópolis, 2000, p.38.

GOUDOCHNIKOV, V. I.; DALMORA, S. L.; ROCHA, M. I. U. M. General catabolic activity of glucocorticoids does not interfere with growth-regulatory effects of sex steroid hormones on target reproductive organs in prepubertal rats. In: Reunião Anual da FESBE, 10., 1995, Serra Negra – SP. *Resumos...* Serra Negra, 1995, p.203.

KINCADE, P. W.; MEDINA, K. L.; SMITHSON, G. Sex steroid hormones as negative regulators of lymphopoiesis. *Immunological Reviews*, N.137, p.119-134, 1994.

PETTENON, R.; CASSOL, V.; GOUDOCHNIKOV, V. I. Comparação dos efeitos de glicocorticóide sobre os órgãos alvo nos ratos de diferentes idades. Apresentado na Mostra de Iniciação Científica da UPF, 10., 2000, Passo Fundo – RS.

PETTENON, R.; GOUDOCHNIKOV, V. I. Alterações gravimétricas dos órgãos alvo sob a influência de glicocorticóide nas ratas adultas. In: ENCONTRO CIENTÍFICO DA FAMERP, 8. 2000, São José do Rio Preto – SP. *Encontro...* São José do Rio Preto, 2000, p.54.

PETTENON, R.; CASSOL, V.; GOUDOCHNIKOV, V. I. The absence of interactions between glucocorticoid and androgen hormone on gravimetric parameters of target organs in male rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.13, Suppl.1, p.S75-S76, Abstr. P.9.21, 2001.

SARMA, T. J.; SIRSI, M. Comparison of the effect of ovariectomy and adrenalectomy on the thymus in young female rats, and a study of the part played by the thymus in body growth. *Journal of Endocrinology*, v.22, p.177-182, 1961.

WILDER, R. L. Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the ethiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, v.23, Suppl.44, p.10-12, 1996.

Contato com o autor: [viktorig@unijui.tche.br](mailto:viktorig@unijui.tche.br)